# Гинкго билоба: итоги полувекового опыта применения

Полимодальность эффектов гинкго билоба: экспериментальные

и клинические исследования

Е.А.Катунина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

оотропные препараты на сегодняшний день относятся к наиболее широко используемой группе лекарственных средств. Область их применения очень разнообразна - офтальмология, оториноларингология, акушерство и гинекология, эндокринология, хирургия, но все-таки чаще всего эти препараты используют неврологи и психиатры. Эра ноотропов (от греч. «ноо» – ум, разум, мышление; «тропос» – развитие) началась с 1970-х годов, когда С.Giurgea [1] впервые использовал этот термин для обозначения лекарственных средств, оказывающих положительное действие на познавательные функции, и был синтезирован первый синтетический ноотроп – пирацетам (Ноотропил). В последующие годы количество препаратов, относящихся к этой группе, прогрессивно увеличивалось. Проводимые клинические и экспериментальные исследования значительно расширили показания к применению ноотропов от сугубо мнестических расстройств до лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, лечения нейродегенераций, последствий черепно-мозговых травм, эмоционально-аффективных расстройств, вегетативной дисфункции. Альтернативой применению синтетических ноотропов являются растительные средства – препараты гинкго билоба, которые по эффективности не уступают синтетическим ноотропам, но обладают полимодальностью эффектов, связанной с многокомпонентным составом растительного сырья и, что очень важно, хорошей переносимостью. Особенно это важно в группе пожилых пациентов, что позволяет применять эти препараты в течение длительного периода и в сочетании с другими лекарственными средствами.

Гинкто двухлопастной (лат. Ginkgo biloba) – реликтовое дерево, лечебные свойства которого используются в медицине более 2 тыс. лет. В диком состоянии гинкто встречается в Восточном Китае, Японии, Корее. Это дерево издревле высаживалось вокруг буддийских храмов как священное дерево. В Европу семена гинкго привез врач голландского посольства в Японии Э.Кемфер, он и дал ему название, которое в переводе означает «серебряный абрикос». С течением времени гинкго начали культивировать в садах Англии, Франции. Появилось оно и в Северной Америке, Украине.

## Эффекты гинкго билоба

Экстракты листьев и плоды гинкго использовались очень широко в древнекитайской медицине как средство для лечения болезней сердца и легких, в том числе туберкулеза и бронхиальной астмы, избавления от запоров и глистов, при заболеваниях кожи, а также как седативное средство. Западная медицина заинтересовалась гинкго в конце 50-х годов ХХ в., когда начались его лабораторные и клинические исследования. В качестве сырья в Европе используют листья, содержащие большое количество биологически активных веществ. В Китае, Японии и Корее наряду с листьями используют плоды.

Основные действующие вещества, содержащиеся в листьях, – это флавоногликозиды (кверцетин, кемферол, изорамнетин) и терпенлактоны (гинкголиды А, В, С и билобалид). Согласно международным требованиям экстракт гинкго должен содержать 22–27% флавоноидов и 5–7% терпенлактонов. Сегодня препараты гинкго входят в пятерку наиболее продаваемых лекарств Германии, Франции, США. Препараты из листьев гинкго используются в виде таблеток, капсул, растворов для инъекций, капель, гелей, суппозиториев. Разнообразие лекарственных форм и широта показаний объясняются уникальными свойствами препарата: антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами, нейрометаболическим, нейромедиаторным и вазотропным действием [2].

Антиоксидантные свойства препарата подтверждены в многочисленных экспериментальных исследованиях. Флавоноиды гинкго являются скавенджером («ловушкой») супероксидного аниона, гидроксильного радикала, пероксида, оксида азота [3, 4]. Дополнительное непрямое антиоксидантное действие связано с повышением активности систем естественной антиоксидантной защиты организма — супероксиддисмутазы, каталазы, а также стимуляцией синтеза глутатиона [2, 5]. Поскольку антиоксидантная теория является ведущей в процессах старения, хронического стресса, сосудистой патологии, нейродегенерации, то это оправдывает широкое использование гинкго в геронтологической практике.

С антиоксидантным эффектом тесно связан мембраностабилизирующий эффект гинкго. Одной из стратегических мишеней свободных радикалов являются фосфолипиды клеточных мембран. Активация перекисного окисления липидов является ключевым этапом гибели клеток при разных состояниях гипоксии, травме, нейродегенерации. В эксперименте было показано, что экстракт гинкго билоба дозозависимо тормозит перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов здоровых доноров, индуцированное перекисью водорода. По активности в этой тест-системе гинкго превосходит водорастворимые антиоксиданты (аскорбиновую кислоту, глутатион, мочевую кислоту) и приравнивается к жирорастворимым (альфа-токоферолу) [2]. Предварительная аппликация водно-спиртового экстракта листьев гинкго защищает кожу от повреждения ультрафиолетом, предотвращая разрушение полиненасыщенных кислот клеточных мембран [2]. Стабильность мембран очень важна для полноценной работы митохондрий и является важным условием сохранения энергетического потенциала нейрона, кроме того, препятствует запуску процессов программированной клеточной смерти – апоптозу [2, 6, 7]. Известно, что одним из ключевых моментов инициации апоптоза является выход цитохрома С в цитоплазму при повреждении митохондрий и активация каспазного каскала.

Выделенные из экстракта листьев сесквитерпен билобалид и гинкголиды A, B, C в экспериментах на животных существенно улучшают энергетический метаболизм в мозговой ткани, поддерживают высокий уровень глюкозы в коре, значительно снижают соотношение лактат/пируват. Методом количественной ауторадиографии показано, что гинкго стимулирует транспорт глюкозы в мозговую ткань и ее утилизацию при ишемии мозга крыс, вызванной перевязкой сонной артерии или нормобарической гипоксией [8].

Нейромедиаторное действие гинкго связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, в частности, стимуляцией обратного захвата холина и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе — зонах мозга, прежде всего отвечающих за реализацию когнитивных функций [9]. В наибольшей степени этот эффект проявляется у старых животных. Экстракт гинкго проявляет специфическое действие на норадренергическую систему и активацию адренорецепторов, что определяет влияние не только на когнитивные функции, но и психо-эмоциональную сферу [10]. В нескольких экспериментальных исследованиях было выявлено повышение глутаматергической и дофаминергической нейротрансмиссии [11, 12].

Нейротрофическое действие обусловлено стимуляцией экспрессии в мозге нейротрофинов. На лабораторной модели болезни Альцгеймера (БА) было показано, что гинкго билоба способствует пролиферации клеток гиппокампа за счет подавления олигомеризации β-амилоида [13–15].

Вазотропное действие экстракта гинкго обусловлено наличием вазорегулирующего и реологического эффектов [16]. Уникальной особенностью гинкго является воздействие как на артериальное, так и венозное звено. Он улучшает кровообращение на уровне артерий среднего звена, артериол, микроциркуляцию в капиллярном русле. В отличие от многих вазотропных препаратов, гинкго способен повышать венозный тонус, активируя не только приток, но и отток крови. Кроме того, экстракт гинкго угнетает фактор агрегации тромбоцитов [17]. При внутривенном введении кроликам гинкго снижал тромбообразование в венозном русле, в меньшей степени было отмечено его влияние на образование артериальных тромбов. В опытах на добровольцах установлено, что экстракт гинкго не влияет на артериальное давление, текучесть плазмы, число циркулирующих лейкоцитов и тромбоцитов [18].

Широкий спектр фармакологических эффектов определяет разнообразные клинические сферы применения гинкго. На сегодняшний день имеется серьезная доказательная база на основе исследований, выполненных в рамках как рандомизированных сравнительных, так и двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Одним из важнейших клинических эффектов препаратов гинкго является его благоприятное влияние на когнитивные функции и память. В целом ряде работ показано, что на фоне приема препаратов гинкго улучшаются внимание, способность к запоминанию, отсроченное воспроизведение, гибкость мышления, способность к переключению. С 2000 г. экстракт гинкго билоба, согласно Международной анатомо-терапевтическохимической классификацией (ATC-classification), относится к числу антидементных средств наряду с ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином [19].

## Результаты исследований

В серии плацебо-контролируемых исследований экстракт гинкго билоба достоверно улучшает состояние когнитивных функций у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести деменции, уменьшает выраженность аффективных нарушений, снижает потреб-

ность в нейролептиках [20-24]. В недавно опубликованном обзоре, включившем 8 наиболее крупных плацебо-контролируемых и 1 сравнительное исследование, был проведен метаанализ эффективности применения экстракта гинкго билоба при БА, сосудистой и смешанной деменции [19]. Всего в обзор были включены 2374 пациента. Период лечения колебался от 12 до 52 нед приема препарата (в среднем 24 нед), суточная доза гинкго билоба составила 120-240 мг. Результаты метаанализа показали статистически значимые различия при лечении экстрактом гинкго билоба в сравнении с плацебо у всех групп пациентов. Достоверного влияния на улучшение повседневной активности выявлено не было, однако при анализе субгруппы пациентов с БА различия были статистически достоверны. При специальном анализе 2 исследований, куда были включены пациенты с нейропсихиатрическими симптомами, было выявлено клинически значимое улучшение [19]. Важные результаты были получены в субгруппе пациентов, принимавших гинкго билоба в суточной дозе 240 мг. В метаанализ также вошло рандомизированное сравнительное исследование, включившее пациентов с деменцией альцгеймеровского типа. В течение 22 нед одной группе пациентов назначали экстракт гинкго билоба (240 мг/суг), другой – ингибитор ацетилхолинэстеразы донепезил (10 мг/сут). Результаты, полученные в обеих группах, были сопоставимы [25]. Эти данные согласуются с выводами двух других исследований [26, 27], сравнивавших эффективность экстракта гинкго билоба и донепезила. Вместе с тем при сопоставимой эффективности донепезила и гинкго билоба при мягкой деменции во всех исследованиях отмечается лучшая переносимость гинкго. По данным метаанализа, количество побочных эффектов при применении препаратов гинкго билоба сопоставимо с группой плацебо (1-6% в группе гинкго билоба и 0-8% в группе плацебо) [19].

Клиническую эффективность препарата подтверждают не только результаты психометрического анализа, но и результаты электроэнцефалографического исследования. Регистрируется редукция медленноволновой активности и нарастания альфа-ритма [28, 29]. Интересным представляются результаты исследования Ј.Наап и соавт., показавшие, что длительный прием (в течение 1 года) экстракта гинкго билоба способствует не только краткосрочному улучшению, но и увеличивает период способности к самообслуживанию, замедляет прогрессирование инвалидизации [30].

Целый ряд работ выполнен с применением экстракта гинкго билоба у больных с умеренными когнитивными нарушениями (УКН). В частности, в многоцентровом исследовании, выполненном под руководством академика Н.Н.Яхно и профессора С.И.Гавриловой, было показано, что назначение экстракта гинкго билоба в дозе 240 мг/сут через 6 мес терапии приводило к достоверному улучшению в мнестической сфере, влияло как на процесс запоминания, так и консолидацию информации. Положительный эффект отмечался у больных с УКН на фоне сосудистого и нейродегенеративного процессов. В качестве дополнительного эффекта был отмечен легкий антидепрессивный эффект [24].

Интересными представляются исследования, сравнивающие эффективность и безопасность разных ноотропных препаратов. В метаанализ по влиянию на когнитивные функции, проведенный R.Ihl, были отобраны 40 исследований с использованием гинкго билоба, 14 — пирацетама, 11 — нимодипина, а также исследование по ницерголину и такрину (ингибитор ацетилхолинэстеразы). Несмотря на разную методологию этих исследований и использование разных нейропсихологических шкал, было установлено, что разница в эффективности гинкго и плацебо была больше, чем разница между синтетическими ноотропами и плацебо. Количество пациентов успешно пролеченных экстрак-

том гинкто билоба, составило 83%, пирацетамом – 57%, нимодипином - 78%, ницерголином - 66,6%, такрином – 51% [31]. Наряду с высокой эффективностью гинкго билоба отличался наименьшим количеством побочных реакций – не более 4,4%, что сопоставимо с плацебо [31]. Среди неблагоприятных реакций крайне редко встречаются слабые желудочно-кишечные расстройства, головная боль, кожные аллергические реакции. В отличие от многих ноотропов препараты гинкго не вызывают психомоторного возбуждения, нарушений сна, нарастания тревожности, колебаний артериального давления, увеличения массы тела, нарушений функций печени и почек, что позволяет их применять при соматической патологии, в комплексном лечении, а также у пожилых пациентов, причем на долгосрочной основе. Недавно проведенное российское сравнительное многоцентровое исследование ФУЭТЕ по лечению недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом с применением пронорана, пирацетама, гинкго билоба и винпоцетина также не выявило преимуществ в эффективности синтетических ноотропов по сравнению с фитопрепаратом - гинкго билоба. К концу 3-го месяца терапии достоверных различий между группами гинкго билоба, пирацетама и винпоцетина выявлено не было, однако прирост баллов Мокатеста (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) в группе гинкго билоба был выше [32].

В настоящее время в научных кругах активно дискутируется вопрос о возможности гинкго билоба предупреждать когнитивное снижение у лиц пожилого возраста, а также препятствовать трансформации УКН в деменцию. На сегодняшний день проведен ряд масштабных исследований, посвященных этому вопросу. Одно из первых исследований, опубликованное в 2001 г., - EPIDOS, было осуществлено во Франции с участием 7598 женщин в возрасте старше 75 лет и показало, что длительная терапия экстрактом гинкго билоба приводила к снижению прогрессирования когнитивных расстройств по сравнению с группой плацебо или группой больных, получавших вазоактивные препараты [33]. Два других крупных исследования – GEM (Ginkgo Evaluation of Метогу, США) с включением 3069 участников в возрасте 75 лет, с сохранными когнитивными функциями или имеющих умеренное когнитивное снижение, и GuidAge study (Франция) с участием 2854 человек в возрасте старше 70 лет, имеющих мнестические расстройства, – дали неоднозначные результаты [34, 35]. В этих исследованиях экстракт гинкго билоба назначали в дозе 120 мг 2 раза в день на протяжении 6 лет в первом исследовании и 5 лет – в другом. Снижение риска развития БА не удалось доказать. Однако в исследовании GEM риск сосудистой деменции у участников с изначально сохранными когнитивными функциями приближался к уровню достоверности, что, по-видимому, объясняется возможностью гинкго билоба влиять на механизмы хронической недостаточности мозгового кровообращения, так как риск развития острой сосудистой патологии не изменился [34].

Причины неудач в отношении основной конечной точки – дебюта БА – исследований GEM и GuidAge study связывают прежде всего с относительно коротким периодом наблюдения – 6 и 5 лет. Вместе с тем на сегодняшний день является доказанным тот факт, что БА имеет очень длительный преклинический период, превышающий 10, а по некоторым данным – 20 и более лет. Период 5–6 лет наблюдения у ряда пациентов был недостаточным для проявления болезни, и возможный позитивный эффект гинкго билоба на заболеваемость БА просто не был зафиксирован в пределах того промежутка времени, в течение которого проводилось исследование. Возможно, что на итог исследований повлиял и тот факт, что в них включались преимущественно пациенты, уже имеющие когнитивные расстройства.

Конверсия одной стадии когнитивного снижения в более тяжелую происходит значительно более быстрыми темпами, что отражает агрессивность нейродегенеративного процесса на конечном этапе, когда все возможные механизмы компенсации уже использованы. Применение гинкго билоба на этом этапе может быть уже менее эффективно и иметь лишь преимущественно симптоматический характер [20]. Этот факт подтверждают и результаты исследований с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, показавших нейропротективный эффект в проспективных исследованиях, но не на этапе лечения уже диагностированных когнитивных нарушений, а также результаты исследований с применением ингибиторов ацетилхолинэстеразы, не доказавших свою эффективность в плане предупреждения развития деменции на этапе УКН [36, 37].

С целью проверки этих гипотез во Франции было проведено одно из самых масштабных и продолжительных исследований в современной истории по изучению возможного нейропротективного эффекта экстракта гинкго билоба - PAQUID, результаты которого были опубликованы в январе 2013 г. [20]. В это исследование были включены 3777 человек в возрасте 65 лет и старше. Были выделены 3 группы: участникам 1-й группы (589 человек) назначали экстракт гинкго билоба, 2-й (149 человек) - пирацетам, в 3-й - не получали никаких ноотропных препаратов. Период наблюдения составил 20 лет. В качестве нейропсихологических оценочных шкал использовалась шкала MMSE (Minimental state), BVRT (Benton Visual Retention Test – для оценки зрительной памяти) и IST (Isaacs Set Test - для оценки вербальной памяти). Результаты исследования показали, что длительное назначение экстракта гинкго билоба пожилым людям снижает риск развития деменции. Этот результат оказался достоверным (p<0,0001) в сравнении с контрольной группой, а также группой участников, получавших пирацетам [20]. Кроме того, было показано, что в группе пациентов, получавших экстракт гинкго билоба, намного реже назначались психотропные препараты (антидепрессанты, бензодиазепины, антипсихотики). Важным результатом исследования явилось увеличение выживаемости пациентов, получавших экстракт гинкго билоба, что, возможно, объясняется, с одной стороны, антиоксидантным эффектом препарата, с другой – влиянием на процесс образования токсичного β-амилоида [20].

Таким образом, на сегодняшний день уникальное фармакопрофилактическое действие экстракта гинкго билоба у лиц пожилого возраста в плане развития когнитивных нарушений считается вполне доказанным.

# Гинкго билоба у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения

Другим традиционным направлением применения гинкго билоба в неврологии является хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Сочетание антиоксидантного эффекта с вазоактивным, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови позволяют использовать экстракт гинкго билоба на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. Как в отечественных, так и зарубежных работах было показано, что на фоне приема гинкго билоба уменьшаются выраженность вестибулоатаксического синдрома, шума и звона в ушах, головной боли, нарушений сна, расстройств зрения, а также признаки вегетативной дисфункции и эмоционально-аффективных расстройств [38–41]. Очевидный эффект экстракта гинкго билоба в отношении шума в ушах (до 96% больных) позволяет его использовать не только в неврологической практике, но и в оториноларингологии [42, 43]. В исследовании В.Меуег сравнивалась эффективность в отношении шума в ушах гинкго билоба и ницерголина. Число пациентов, у которых наблюдалось полное исчезновение симптомов, было в 2 раза больше в группе гинкго (35,5%), чем в группе ницерголина (16,7%). Препараты гинкго билоба способствуют нормализации электрогенеза в полушариях головного мозга с увеличением мощности альфа-ритма, снижению мощности медленных ритмов, регрессу стволовых дисфункций, особенно при вертебрально-базилярной недостаточности. Оптимальный курс терапии составляет 3 мес.

Следует подчеркнуть, что большинство исследований выполнено с использованием суточной дозы 160-240 мг. Дозозависимый эффект гинкго билоба подчеркивается многими авторами, в частности, исследование на молодых добровольцах [44] показало, что наиболее очевидное улучшение скорости внимания наблюдалось после приема 240 мг или 360 мг препарата по сравнению с приемом 120 мг. Суточная доза экстракта гинкго билоба обычно делится на 2-3 приема.

В связи с этим внимания заслуживают формы препарата, содержащие повышенные дозировки активного вещества в одной таблетке или капсуле. Это более удобно для пациента и повышает приверженность лечению. Так, Билобил форте содержит 80 мг сухого экстракта в одной капсуле, что позволяет принимать препарат по 1 капсуле 3 раза в день.

В настоящее время все больше становится пациентов, перенесших инсульт или инфаркт миокарда, которые находятся на долгосрочной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) или антикоагулянтами. Поэтому вопрос о безопасности совместного применения экстракта гинкго билоба и этих групп препаратов заслуживает отдельного внимания. В двойном слепом исследовании оценивалась безопасность совместного приема 500 мг АСК и 240 мг гинкго билоба в сутки. Результаты исследования не выявили различий на показатели коагуляции, в том числе и время кровотечения, между группой, получавшей АСК в монотерапии, и группой, получавшей комбинацию АСК и гинкго билоба, что подтверждает безопасность такой комбинации [45]. В двойном слепом исследовании варфарина на здоровых добровольцах также не было обнаружено взаимодействия с гинкго.

Таким образом, приведенный обзор исследований свидетельствует о том, что препараты гинкго билоба являются высокоэффективными растительными препаратами с полимодальным действием. Эффект от применения препаратов гинкго билоба не уступает по силе действию синтетических ноотропов, но выгодно отличается от них благоприятным психофармакологическим спектром, не вызывающим гиперактивации и нарушения сна, и, что очень важно, высоким профилем безопасности и переносимости, позволяющим использовать гинкго билоба на долгосрочной основе у людей разного возраста, в том числе и пожилых, как с лечебной, так и профилактической целью, доказанной на примере когнитивного снижения сосудистого и нейродегенеративного плана.

### Литература

1. Giurgea C. The «nootropic» approach to thepharmacology of the intergrative activity of the brain. Cond Reflex 1973; 8: 108–15.

2. Eckert A, Keil U et al. Effects of Ginkgo biloba extract on mitochond-

2. Eckert A, Keil U et al. Effects of Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. Pharmacopsych 2003; 36 (1): \$15-\$23.

3. Mairs I, Marocci L et al. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba Extract EG 761. Biochem Pharmacol 1995; 49: 1649–55. 4. Noda Y, Anzai K et al. Hydroxyl and superoxide anion radical scavenging activities of natural source antioxidants using the computerized JES-FR30 ESR spectrometer system. Biochem Mol Biol Int 1997; 42: 35–44.

5. Bridi R, Crossetti FP et al. The antioxidant activity of extract Ginkgo biloba EGb761 in rats. Phytother Res 2001; 15: 449–51.

- 6. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U et al. Stabilization of mitocbondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761H). Pharmacol Res 2007; 56: 493-502.
- 7. Sastre J, Lloret A et al. Ginkgo biloba extract EGb 761 protects against mitochondrial aging in rat brain and in the liver. Cell Mol Biol 2002; 48: 685-92.
- 8. Auguet M, DeFeudis FV, Clostre F, Deghenghi R. Effects of an extract of Ginkgo biloba on rabbit isolated aorta. Gen Pharmacol 1982; 13 (3): 225-30.
- 9. Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S et al. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761H) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761H. Int Psychogeriatr 2012; 1 (Suppl. 24): S25-34.
- 10. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба. Эксперим. и клин. фармакология. 2008; 71 (4): 57-63.
- 11. Williams B, Watanabe CM, Schultz PG et al. Agerelated effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. Neurobiol Aging 2004; 25 (7): 955-62.
- 12. Yoshitake T, Yoshitake S, Kebr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761H and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. Br J Pharmacol 2010; 159: 659-68.
- 13. Wu Y, Wu Z, Butko P et al. Amyloid-binduced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761H and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans. J Neurosci 2006; 26: 13102-13.
- 14. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99 (19): 12197-202.
- 15. Tchantchou F, Xu Y, Wu Y et al. EGb 761H enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB J 2007; 21: 2400-8.
- 16. Költringer P, Langsteger W, Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. Clin Hemorbeol 1995; 15: 649-56.
- 17. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. Phytomed 2005; 12: 10-6.
- 18. Ahlemeyer B, Krieglstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. Cell Mol Life Sci 2003; 60 (9): 1779–92.
- 19. Weinmann S, Roll S et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. J BMC Geriatr 2010; 10: 14.
- 20. Amieva H, Meillon C et al. Ginkgo biloba Extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. Ploss One 2013; 8 (1): e52755.
- 21. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment in dementia. Dement geriatr Cogn Disord 2000; 11: 230-7.
- 22. Matcau L. Clinical trial with Bilobil in patients with mild and moderate cognitive impairment. Krka. Data on File 2003.
- 23. Захаров В.В. Приниины ведения паииентов с когнитивными нарушениями без деменции. РМЖ. 2008; 16 (12): 1645-9.
- 24. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журн. неврологии и психиатрии. 2006; 12: 41-6.
- 25. Yancheva S, Ibl R, Nikolova R et al. Ginkgo biloba extract EGb 761R, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial. Aging Ment Health 2008; 13: 183-90.
- 26. Hoerr R. Treatment effects of EGb 761 and cholinesterase inhibi $tors-why\ available\ studies\ do\ not\ demonstrate\ superiority\ of\ the\ lat$ ter. Phytomed 2005; 12: 598-600.
- 27. Mazza M, Capuano A et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. Eur J Neurol 2006; 13:
- 28. Hofferberth B. Arzneimittelforschung 1989; 39: 918.

- 29. Itil TM, Eralp E et al. Central nervous System effects of Ginkgo biloba, a plant extract. Am J Ther 1996; 3: 63-73.
- 30. Hann J, Hoerr R. Delay in progression of dependency and need of care of dementia patients treated with Ginkgo biloba Special Extract EG 761. Wien Med Wochenschr 2004; 154: 21-2.
- 31. Ibl R, Kretschmar C et al. About evalution of nootropics for the practice. Nervenarzt 1997; 68: 853-61.
- 32. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская ЕЯ. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Лекарственные препараты в неврологии. 2012; с. 49–55.
- 33. Andrieu S, Gillette S, Amouyal K et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003; 58: 372-7
- 34. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300 (19): 2253-62.
- 35. Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11 (10): 851-9.
- 36. Leoutsakos JM, Muthen BO, Breitner JC, Lyketsos CG. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatments on cognitive decline vary by phase of pre-clinical Alzheimer disease: findings from the randomized controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial. Int J Geriatr Psych 2012; 27: 364-74.
- 37. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007; 4: e338.
- 38. Марута НА., Явдак ИА. Применение Билобила форте в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (аспекты эффективности и безопасности). Междунар. неврол. журн. 2009; 4 (26).
- 39.Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Трудный пациент. 2008; 11: 14-20.
- 40. Бугрова С.Г. Эффективность Билобила форте у больных cхронической ишемией мозга І стадии. РМЖ. 2009: 17 (4).
- 41. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга.Ліки Украіни. 2010; 9: 54-6.
- 42. Meyer B. Etude multucentrique des accouphenes. Ann Otolaryngol 1986; 103: 185-8.
- 43. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo biloba Special Extract EG 761 in patients with tinnitus. Int J Clin Farmacol Ther 2002; 40: 188-97.
- 44. Kennedy DO, Scholey AB et al. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. Psychopharmacol 2000; 151: 416-23.
- 45. Wolf HR. Does Ginkgo biloba Special Extract EG 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic 500 mg daily? Drugs R D 2006; 7 (3): 163-72.
- 46. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S et al. Ginkgo biloba extract EGb 761 (R) in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. J Psychiatr Res 2012; 46: 716-23.
- 47. Hofferberth B. Munch Med Wochnschr 1991; 133: 30.
- 48. Janssen IM, Sturtz S, Skipka G et al. Ginkgo biloba in Alzbeimer's disease: a systematic review. Wien Med Wochenschr 2011; 160: 539-46.
- 49.Давыдова ТА, Густов А.В. и др. Применение танакана в комплексном лечении вестибуло-атаксического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии. 2011; 4: 85-6.
- 50.Яхно Н.Н., Суслина ЗА., Грибачева ИА. и др. Влияние препарата Билобил форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1-2 стадии. Клинико-нейропсихологическое исследование. РМЖ. 2007.